

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-227922

(43)Date of publication of application : 08.10.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/20

A61K 31/20

A61K 31/20

A61K 31/20

A61K 31/20

(21)Application number : 02-018001

(71)Applicant : TEIJIN LTD

(22)Date of filing : 30.01.1990

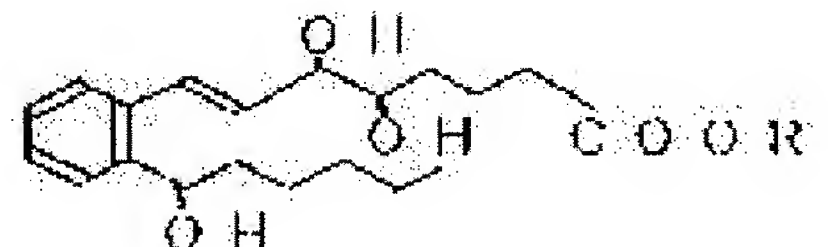
(72)Inventor : HASATO ATSUO
KATO YOSHINORI
KUROZUMI SEIJI
NAGATA IKUO
KOMORIYA KEIJI
IKEGAMI SHIRO

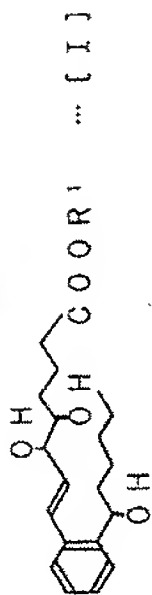
(54) DISEASE REMEDYING AGENT CONTAINING LIPOXIN DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a leukotriene B4 antagonist containing a lipoxin A derivative, having leukotriene B4 antagonistic action and useful as an anti-allergic agent, etc.

CONSTITUTION: A lipoxin A derivative of formula (R1 is H or methyl) is used as an active component. The compound of formula is effective for the remedy and prevention of allergic diseases to which leukotriene B4 is assumed to be one of the causative substances, such as bronchial asthma, nasal allergy, ophthalmia and atopic dermatitis, inflammatory diseases such as rheumatic arthritis and gout and diseases to cause a lesion containing large amount of leukotriene B4, such as psoriasis and acute myocardial infraction. The compound of formula is administered by oral administration, parenteral administration (e.g. transrectal infusion, subcutaneous injection, intramuscular injection, intravenous injection or transcutaneous administration) or inhalation.





⑥Int.Cl. ⁵ A 61 K 31/20	識別記号 AED ABE ABC	庁内整理番号 6971-4C	③公開 平成3年(1991)10月8日
※ 審査請求 未請求		請求項の数 5	(全5頁)

⑤発明の名称	リボキシシン誘導体を有効成分とする疾患治療剤		
②特願	平2-18001		
②出願	平2(1990)1月30日		
⑦発明者	羽里 篤夫	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号	帝人株式会社東京研究センター内
⑦発明者	加藤 喜規	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号	帝人株式会社東京研究センター内
⑦発明者	黒住 精二	東京都千代田区内幸町2丁目1番1号	帝人株式会社社内
⑦発明者	永田 郁雄	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号	帝人株式会社東京研究センター内
⑦出願人	帝人株式会社	大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号	
⑦代理人	弁理士 前田 純博		

最終頁に続く

P i p e r , R a v e n P r e s (N e w Y o r k)) 。 限在、これらの種々の生理活性を示すロイコトリエンB₄は気管支喘息、鼻アレルギー、眼炎症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患や、リウマチ性関節炎、通風、大腸炎、肝炎、腎炎等の炎症性疾患の原因の1つとなることが知られている。一方、乾癬や急性心筋梗塞の病変中にLTB₄が多量にみられることも最近の研究で明らかになっている。

＜発明の目的＞
本発明者は、リボキシゲナーゼにより産生されるロイコトリエンB₄に拮抗する化合物について、リボキシA関連化合物を中心に鋭意研究した結果、本発明における化合物がかかる目的を達成し得ることを見出し、本発明に到達したものである。
＜発明の構成および効果＞
すなわち本発明は、下記式〔I〕

1. 発明の名称	4. 上記式〔I〕で表わされるリボキシシンA誘導体を有効成分とする抗乾癬剤。
リボキシシン誘導体を有効成分とする疾患治療剤	5. 上記式〔I〕で表わされるリボキシシンA誘導体を有効成分とする心筋梗塞治療剤。
2. 特許請求の範囲	3. 発明の詳細な説明
1. 下記式〔I〕	＜産業上の利用分野＞
<p>Chemical structure showing a steroid nucleus with a phenyl ring at C-3 and a side chain at C-17 containing a hydroxyl group and a carboxylate group. The structure is labeled with [I] and [I'].</p>	本発明はリボキシシン誘導体を有効成分とするロイコトリエンB ₄ 拮抗剤に関する。更に詳細には、本発明はリボキシシンA誘導体を有効成分とする抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗乾癬剤、および心筋梗塞治療剤に関する。
〔式中、R'は水素原子またはメチル基を表わす。〕	＜従来技術＞
で表わされるリボキシシンA誘導体を有効成分とするロイコトリエンB ₄ 拮抗剤。	アラキドン酸は生体内においてリボキシゲナーゼの作用により、種々のロイコトリエン(LT)類に変換される。これらのロイコトリエン類は種々の生理活性を有し、例えばLTB ₄ は白血球の化学走性活性、漫遊、凝集、脱顆粒、スーパーオキシドアニオン産生、血管内皮への粘着亢進等に関与する(The Leukotrienes, A. Biological Council Symposium, P. J.
3. 上記式〔I〕で表わされるリボキシシンA誘導体を有効成分とする抗炎症剤。	

ンニトール、カルボキシメチルセルロースなどと混合される。製剤操作は常法に従って行なわれるが、上記以外の製剤化のための添加材、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、グリセリンのような潤滑剤を含有していてもよい。

経口投与のための液体製剤は、例えば乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤あるいはキシル剤を含む。これらの製剤は一般的に用いられる薬学的に許容しうる担体、例えば水あるいは流動パラフィンを含む。

ココナッツ油、分割ココナッツ油、大豆油、トウモロコシ油等の油性基剤を担体として用いることもできる。

経口投与のために製剤は、例えば上記の如き固形製剤に、例えばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン無水マレイン酸共重合体あるいはメタクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体の如き難溶性物質の

剤、乳化剤、分散剤、安定剤のような補助剤を含むことができる。これらの溶液剤、懸濁剤および乳濁剤は、例えばバクテリア保留フィルターをとおす濾過、殺菌剤の配合あるいは照射等の処理を適宜行うことによつて無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することができる。

また吸入のために本発明の化合物の無菌の製剤賦形薬との溶液または懸濁液が使用される。例えば吸入用エロゾルスプレーとして使用される。また乾燥粉末の形の活性化化合物を肺と直接接触でさるようにする吸入器または他の装置によつて化合物を投与できる。

本発明の外用剤は、軟膏剤、ゲル軟膏剤、クリーム剤、貼付剤等の形態に製造できる。

本発明に用いられる塗剤としては、一般に外用剤に使用されている軟膏塗剤、例えばゲル軟膏塗剤、液剤塗剤及び貼付剤塗剤、例えば、白色ワセリン、パラフィン、ラノリン、ワックス、マクロ

有機溶媒あるいは水中溶液を吹き付けて腸溶性被覆をほどこして腸溶性製剤として製剤化することもある。散剤、顆粒剤などの腸溶性固形製剤はカプセルで包むこともできる。

薬学的に許容しうる担体には、その他通常必要により用いられる補助剤、芳香剤、安定剤、あるいは防腐剤を含む。

また、この液体製剤はゼラチンのような吸収される物質でつくられたカプセルに入れて投与してもよい。

直腸内投与のための固形製剤としては、1つまたはそれ以上の活性化物質を含み、それ自体公知の方法により製造される坐薬が含まれる。

非経口投与の製剤は、無菌の水性あるいは非水溶性製剤、懸濁剤、または乳濁剤として与えられる。非水性の溶液または懸濁剤は、例えばプロピルグリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチルのような注射しうる有機エステルを薬学的に許容しうる担体とする。このような製剤はまた防腐剤、湿

ゴール、カルボキシニビルポリマー、天然ゴム系粘着剤、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体からなる粘着剤等を使用できる。

本発明に用いられる溶解助剤としては、主薬を溶解し、経皮吸収を促進するものが使用され、例えば、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；プロピレングリコール、エチレングリコール等のグリコール類；炭酸プロピレン；乳酸エチル、アジピン酸ジisonプロピル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸isonプロピル、トリアセチン等の脂肪酸エステル類；ユーカリ油等の植物油類；N-メチルピロリドン等があげられる。これらの化合物は単独で又は2種以上の混合物として用いることができる。

本発明に用いられる吸収促進剤としては、ピログルタミン酸ナトリウム等のピログルタミン酸エステル類等があげられる。

本発明における化合物の投与量は投与を受ける対象の状態、年齢、性別、体重、投与経路等により異なるが、通常約 0.1mg〜1000mg/体重/日の

活性成分
乳 糖
ジャガイモデンプン
ポリビニルピロリドン
ステアリン酸マグネシウム

カプセルを製造した。
活性成分
微晶セルロース
無定形珪酸

1 mg あるいは 5mg
280mg
80mg
11mg
5mg

201mg あるいは 205mg

活性成分、乳糖およびジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液で均等に湿潤させ、20mmメッシュのメッシュを通して乾燥させ、かつ再び15mmのメッシュのフルイを通した。こうして得た顆粒をステアリン酸マグネシウムを混和し、錠剤に圧縮した。

活性成分として、1-(7-カルボキシ-3,4-ジヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

実施例 3

1 カプセルが次の組成を含む硬質ゼラチン

mgを加えよく混合した。精製水約6ccにパラオキシ安息香酸メチル15mgを溶解し、グリセリン700mgを加えた。この水層に先につくった油層を少しずつ加えよく攪拌し、精製水を少量加え全量を10gとした。

有効成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ジヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

実施例 5

次のように0.5%軟膏を製した。
 日本薬局方の製法により軟水軟膏を製造し、これを990mgとり、これに活性成分50mgを溶解した。プロピレングリコール100mgを加えよく混和して軟膏を製した。軟水軟膏は白色ワセリン25g、ステリアルアルコール22g、プロピレングリコール12g、ラウリル硫酸ナトリウム1.5g、パラオキシ安息香酸エチル及びプロピルそれぞれ0.025g、0.013gに精製水を加えて全量100gとして製したものをいう。

カプセルを製造した。

活性成分
微晶セルロース
無定形珪酸

201mg あるいは 205mg

細かく粉末化した形の活性成分、微晶セルロースおよび未プレスが無定形珪酸を十分に混合し、硬質ゼラチンカプセルに詰めた。
 有効成分として1-(7-カルボキシ-3,4-ジヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

実施例 4

1%クリーム剤を製造した。
 グリセリンモノステアレート2g、ポリオキシエチレングリセリンパルミチン酸エステル400mgをとり水浴上で60℃に保ちながら攪ぜ、これに活性成分100mgとブチルヒドロキシトルエン20

有効成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ジヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

特許出願人 帝 人 株 式 会 社
代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号

A 61 K 31/20 ABS
ADA

⑦発 明 者 小 森 谷 恵 司 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研
究センター内

⑧発 明 者 池 上 四 郎 東京都八王子市北野台4-1-11